

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/17958 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/55**,
38/20, 31/40, 31/56

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/03211

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. August 2001 (29.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 42 457.0 29. August 2000 (29.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN** [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BADER, Michael**
[DE/DE]; Strasse 45, Nr. 35, 13125 Berlin (DE). **PES-
QUERO, Joao, Bosco** [BR/BR]; Av. Dr. Altino Arantes,

620/83, CEP-04042-003 Vila Clementino, SP (BR).
MADEDDU, Paolo [IT/IT]; Via Elio De Cupis, 13M,
Regione S. Giovanni, I-07100 Sassari (IT). **EMAMUELI,
Costanca** [IT/IT]; Via Elio De Cupis, 13M, Regione S.
Giovanni, I-07100 Sassari (IT).

(74) Anwalt: **BAUMBACH, Fritz**; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AGENT FOR INFLUENCING ANGIOGENESIS

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR BEEINFLUSSUNG DER ANGIOGENESE

(57) Abstract: The invention relates to an agent for influencing angiogenesis, i.e. the new formation of blood vessels. The application areas for this agent are the medical field and the pharmaceutical industry. The aim of the invention is to discover new agents for influencing angiogenesis and to provide corresponding substances that can be used in the medical field to produce said agents. The inventive agent is characterised in that it influences angiogenesis, i.e. promotes or inhibits the latter. The promotion of angiogenesis is achieved, for example, by increasing the synthesis of the B1 receptor (transcription-mediated amplification, e.g. by cytokines), or by increasing its activity (agonistic substances). The inhibition of angiogenesis is achieved, for example, by antagonists of the kinin B1 receptor, such as des-Arg⁹-Leu⁸-bradykinin (DALBK) or non-peptide substances and by inhibiting the synthesis of the protein, e.g. using glucocorticoids.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Beeinflussung der Angiogenese, also der Neubildung von Blutgefäßen. Anwendungsgebiete dieses Mittels sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Die Erfindung hat das Ziel, neue Mittel zur Beeinflussung der Angiogenese aufzufinden. Ihr liegt die Aufgabe zugrunde, entsprechende medizinisch einsetzbare Substanzen zur Herstellung dieser Mittel bereitzustellen. Das erfinderische Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es die Angiogenese beeinflusst, das heißt diese fördert oder hemmt. Die Förderung der Angiogenese wird beispielsweise durch Erhöhung der Synthese des B1-Rezeptors (Transkriptionsverstärkung, z.B., durch Cytokine) oder durch Verstärkung seiner Aktivität (Agonistische Substanzen) erreicht. Hemmung der Angiogenese wird beispielsweise durch Antagonisten des Kinin B1 Rezeptors, wie des-Arg⁹-Leu⁸-Bradykinin (DALBK) oder nicht-peptidische Substanzen, sowie durch Hemmung der Synthese des Proteins, z.B. mit Glukukortikoiden, erreicht.



WO 02/17958 A1

Mittel zur Beeinflussung der Angiogenese

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Beeinflussung der Angiogenese, also der Neubildung von Blutgefäßen. Anwendungsgebiete dieses Mittels sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Angiogenese ist ein Vorgang, der in Geweben mit ungenügender Sauerstoffversorgung (Ischämie) induziert wird. Bei ischämischen Erkrankungen, wie dem Herzinfarkt, ist Angiogenese für eine Heilung unabdingbar. Angiogenese ist aber auch entscheidend für das Wachstum von Tumoren, da diese ohne ausreichende Blutversorgung nicht wachsen können. Darüber hinaus spielt eine zu starke Gefäßneubildung auch eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Augenerkrankungen, wie der Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie.

Kinine entstehen durch die enzymatische Wirkung von Kallikreinen auf deren Substrate die Kininogene, wobei zunächst Agonisten, wie Bradykinin, Kallidin und T-Kinine, nur für den einen der beiden Kininrezeptoren, den B₂-Rezeptor, gebildet werden. Nach einem weiteren enzymatischen Abbau der C-terminalen Aminosäure durch Kininase I (Carboxypeptidase) entstehen Agonisten für den zweiten Rezeptor, B₁, wie des-Arg⁹-Bradykinin und des-Arg¹⁰-Kallidin.

Da die Synthese des B₁ Rezeptors nur in entzündetem oder ischämischem Gewebe durch Cytokine induziert wird (Abb. 1), werden die Hauptwirkungen der Kinine in Normalgewebe über den B₂-Rezeptor und in Entzündungsregionen über den B₁-Rezeptor vermittelt und betreffen, neben der Blutdruckregulation, die Steuerung lokaler Entzündungsprozesse (Übersicht in *Regoli & Barabé, Pharmacol Rev. 1980;32:1-46; Marceau et al., Pharmacol Rev. 1998;50:357-386*).

Aufgrund der hohen Konzentration und der ubiquitären Verteilung von Kininasen, wie dem Angiotensin-Konversionsenzym und der Neutralen Endopeptidase, ist die Wirkung von gebildeten Kininen im Organismus nur von kurzer Dauer. Die Halbwertszeit von Bradykinin im Plasma liegt unter 30 sek, so daß man davon ausgehen kann, daß im Plasma generierte Kinine nicht von großer physiologischer Bedeutung sind, daß also stattdessen lokal im Gewebe produzierte Peptide die entscheidenden Mediatoren darstellen. Da Bradykinin auch

sehr schnell in des-Arg⁹-Bradykinin umgebaut wird, können beide Kinin-Rezeptoren in dessen physiologische Wirkungen involviert sein. Erst seit wenigen Jahren ist es durch die Entwicklung spezifischer Antagonisten und die selektive Ausschaltung der beiden Rezeptoren in Mäusen durch Knockout-Technologie (*Borkowski et al., J Biol Chem. 1995;270:13706-137710; Pesquero et al. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:8140-8145*) möglich geworden, den für eine bestimmte Kininwirkung verantwortlichen Rezeptorsubtyp und damit auch den jeweiligen Agonisten zu ermitteln.

Die Erfindung hat das Ziel, neue Mittel zur Beeinflussung der Angiogenese aufzufinden. Ihr liegt die Aufgabe zugrunde, entsprechende medizinisch einsetzbare Substanzen zur Herstellung dieser Mittel bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird mit den in den Ansprüchen dargestellten Maßnahmen gelöst.

Ausschlaggebend für die Erfindung ist die überraschende Entdeckung, daß der Kinin B1 Rezeptor die Angiogenese beeinflußt. Aus dieser Entdeckung leitet sich die Möglichkeit ab, Substanzen bereitzustellen, die auf die Angiogenese entweder antagonistisch, also hemmend, oder agonistisch –fördernd – wirken. Die Förderung der Angiogenese wird erfindungsgemäß durch Erhöhung der Synthese (Transkriptionsverstärkung, z.B. durch Cytokine) oder der Aktivität des B1-Rezeptors (Agonistische Substanzen) erreicht. Damit können ischämische Erkrankungen an den Extremitäten sowie Herzinfarkte erfolgreicher behandelt werden. Die Hemmung der Angiogenese ist von Bedeutung bei der Tumorthherapie und bei bestimmten Augenerkrankungen. Sie wird erfindungsgemäß durch Antagonisten des Kinin B1 Rezeptors, wie des-Arg⁹-Leu⁸-Bradykinin (DALBK) oder nicht-peptidische Substanzen, sowie durch Hemmung der Synthese des Proteins, z.B. mit Glukukortikoiden, erreicht.

Die Erfindung soll nachfolgend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert werden:

1. Expression des Kinin B1 Rezeptors in ischämischem Gewebe (Abb. 1)
2. Knockout-Mäuse (B1KO), denen der Kinin B1-Rezeptor fehlt, zeigen im Gegensatz zu Kontrollmäusen (J129) praktisch keine Reperfusion (Abb. 2) und keine Kapillarneubildung (Abb. 3) in operativ ischämisch gemachten Hinterbeinmuskeln.
3. Auslösung des unter 2) beschriebenen Effektes durch die chronische Behandlung von Mäusen mit B1-Antagonisten (Abb. 4 und 5).

Legenden:**Abb. 1**

Der Bradykinin B1 Rezeptor (B1) ist im ischämischen Adduktormuskel 1,2 und 3 Tage (d) nach Induktion der Ischämie induziert. Die Höhe der mRNA-Expression im normaldurchbluteten kontralateralen Muskel (C) ist als Referenz dargestellt.

(Die unilaterale Ischämie des Hinterbeins wurde durch Entfernen der linken Femuralarterie induziert.)

Abb. 2

Die Wiederherstellung der post-ischämischen Perfusion ist in B1 Knockout-Mäusen (B1 KO) im Vergleich zu ihren Wildtypkontrollen –J129 Mäusen– stark beeinträchtigt.

Die Wiederherstellung des Blutflusses ist als Unterschied im Fluß zwischen den ischämischen Beinen und den kontralateralen Beinen dargestellt. Der Blutfluß wurde über Doppler-Flußmessung (Lisca Color Doppler) gemessen. Die Versuche wurden 14 Tage nach der Induktion der Ischämie aus ethischen Gründen beendet. Tatsächlich hatten zu diesem Zeitpunkt 14 der 15 B1 KO-Mäuse eine spontane Amputation ihrer ischämischen Beine.

Abb. 3

B1 KO Mäuse zeigen keine spontane angiogenetische Reaktion auf die Induktion der Ischämie des Hinterbeins. Diese natürliche Reaktion ist bei den J129 Wildtypkontrollen vorhanden.

Die Kapillarendichte wird entweder als Anzahl der Kapillaren pro mm² Adduktormuskel (Abb. 3A) oder als Anzahl der Kapillaren pro Myofibrille im Adduktor angegeben (Abb. 3B).

Abb. 4

Die Wiederherstellung der post-ischämischen Perfusion ist in Swiss-Mäusen, die chronisch mit einem B1 Antagonisten (DALBK, n=5 Mäuse) behandelt wurden, im Vergleich zu Mäusen, denen ein Placebo verabreicht wurde (n=6), beeinträchtigt.

Abb. 5

Die spontane angiogenetische Reaktion auf Ischämie des Hinterbeins wird durch B1 Rezeptor Antagonismus (DALBK) in Swiss-Mäusen vermindert.

Patentansprüche:

1. Mittel zur Beeinflussung der Angiogenese, dadurch gekennzeichnet, daß es den Kinin B1 Rezeptor beeinflusst.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Synthese des Kinin B1 Rezeptors und damit die Angiogenese hemmt.
3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es Glukokortikoide enthält.
4. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es lokal appliziert wird.
5. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung solider Tumore eingesetzt wird.
6. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung von Erkrankungen mit pathologisch verstärkter Gefäßneubildung eingesetzt wird.
7. Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung von Augenerkrankungen mit verstärkter Gefäßneubildung, wie Makuladegeneration und Diabetischer Retinopathie eingesetzt wird.
8. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aktivität des Kinin B1 Rezeptors und damit die Angiogenese hemmt.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es Antagonisten, wie Des-Arg⁹-Leu⁸-Bradykinin (DALBK), enthält.
10. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es lokal appliziert wird.
11. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung solider Tumore eingesetzt wird.

12. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung von Erkrankungen mit pathologisch verstärkter Gefäßneubildung eingesetzt wird.
13. Mittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung von Augenerkrankungen mit verstärkter Gefäßneubildung, wie Makuladegeneration und Diabetischer Retinopathie eingesetzt wird.
14. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Bildung der natürlichen Agonisten des Kinin B1 Rezeptors, wie des-Arg⁹-Bradykinin, und des-Arg⁹-Kallidin und dadurch die Angiogenese hemmt.
15. Mittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Hemmstoff für Kallikreine (Aprotinin) oder Carboxypeptidasen (MERGETPA) enthält.
16. Mittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es lokal appliziert wird.
17. Mittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung solider Tumore eingesetzt wird.
18. Mittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung von Erkrankungen mit pathologisch verstärkter Gefäßneubildung eingesetzt wird.
19. Mittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Behandlung von Augenerkrankungen mit verstärkter Gefäßneubildung, wie Makuladegeneration und Diabetischer Retinopathie eingesetzt wird.
20. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Synthese des Kinin B1 Rezeptors und damit die Angiogenese stimuliert.
21. Mittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es Cytokine, wie Interleukin1 β , enthält.

22. Mittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es lokal appliziert wird.
23. Mittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es bei ischämischen Erkrankungen eingesetzt wird.
24. Mittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß es bei ischämischen Erkrankungen des Herzen, wie Herzinfarkt, eingesetzt wird.
25. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aktivität des Kinin B1 Rezeptors und damit die Angiogenese stimuliert.
26. Mittel nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es Agonisten für den Kinin B1 Rezeptor, wie des-Arg⁹-Bradykinin, und des-Arg⁹-Kallidin, enthält.
27. Mittel nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es die natürlichen Agonisten des Kinin B1 Rezeptors, wie des-Arg⁹-Bradykinin, und des-Arg⁹-Kallidin stabilisiert.
28. Mittel nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Kininaseinhibitor, wie einen Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (wie Captopril), einen Hemmstoff für die Neutrale Endopeptidase (wie Thiorphan) oder ein Präparat mit Kombinationswirkung (wie Omapatrilat), enthält.
29. Mittel nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es lokal appliziert wird.
30. Mittel nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es bei ischämischen Erkrankungen eingesetzt wird.
31. Mittel nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß es bei ischämischen Erkrankungen des Herzen, wie Herzinfarkt, eingesetzt wird.

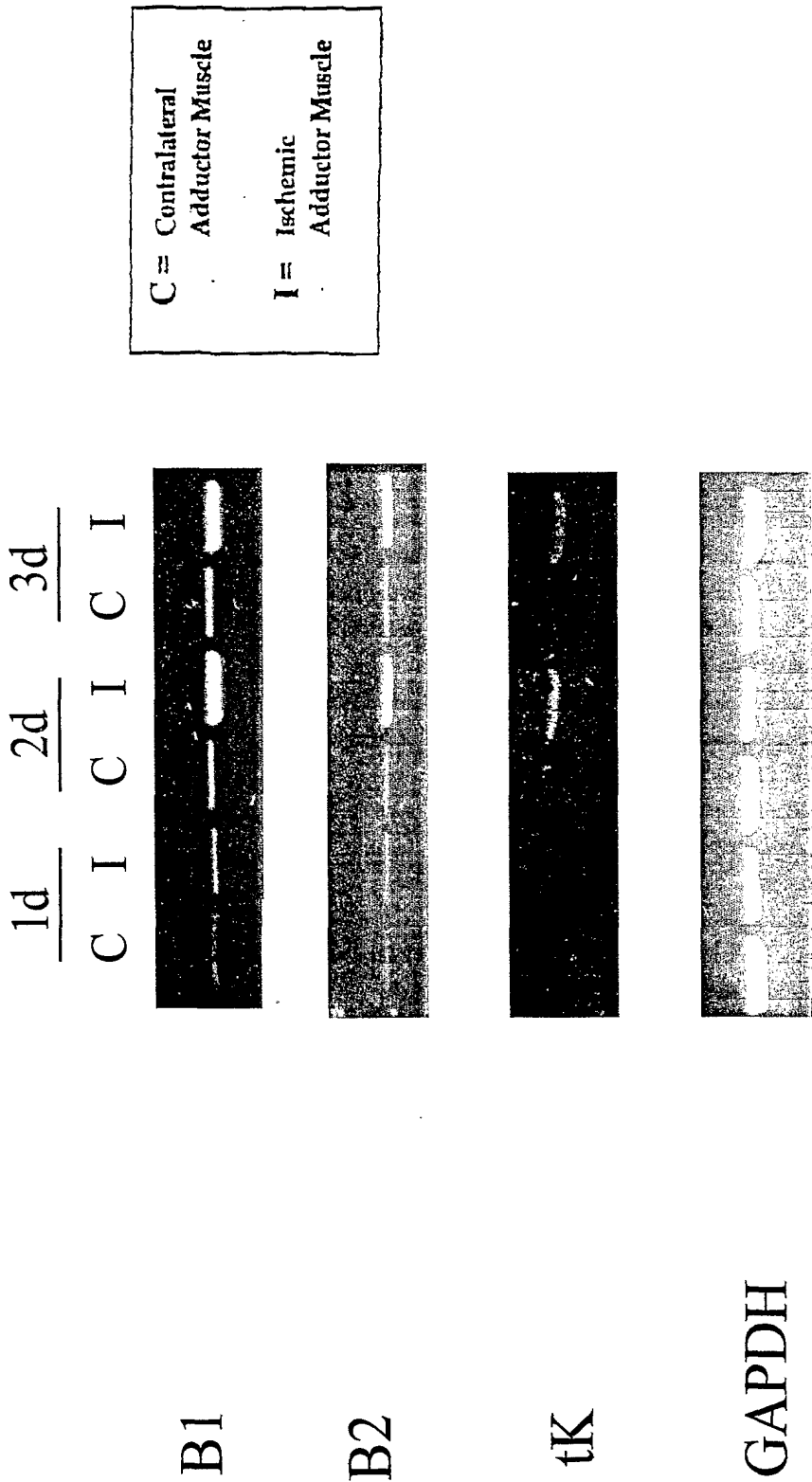


Abb. 1

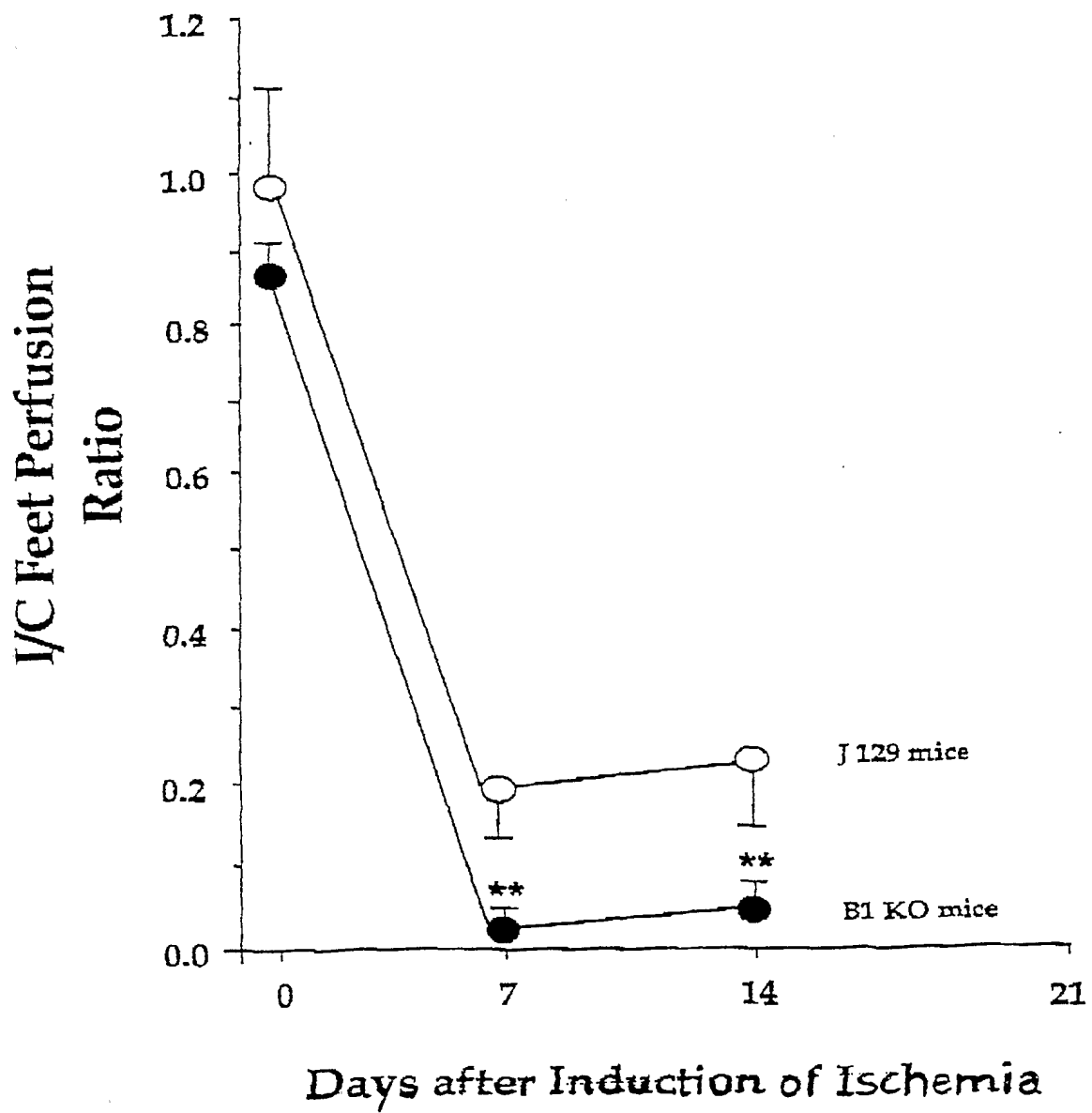


Abb. 2

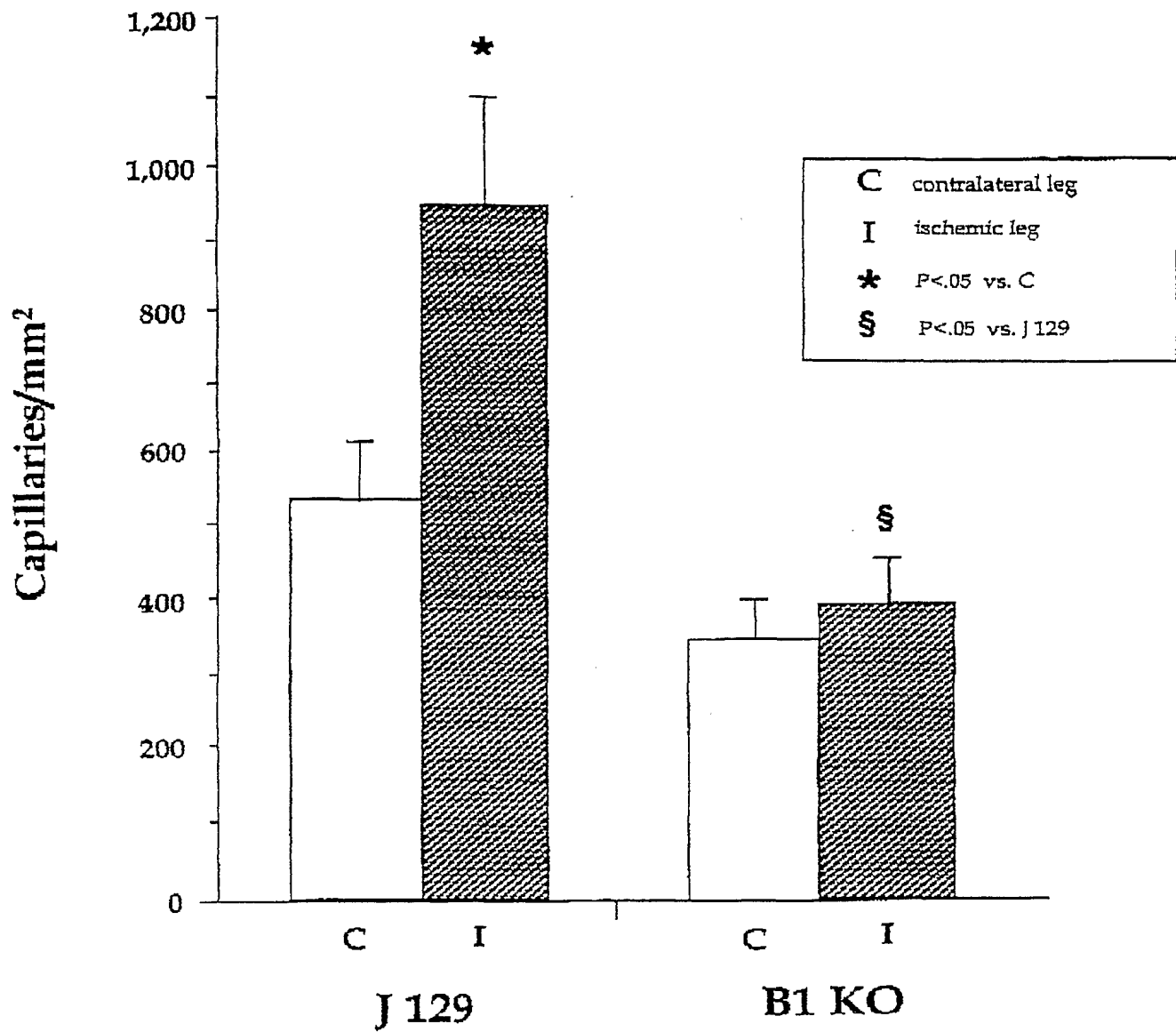


Abb. 3 A

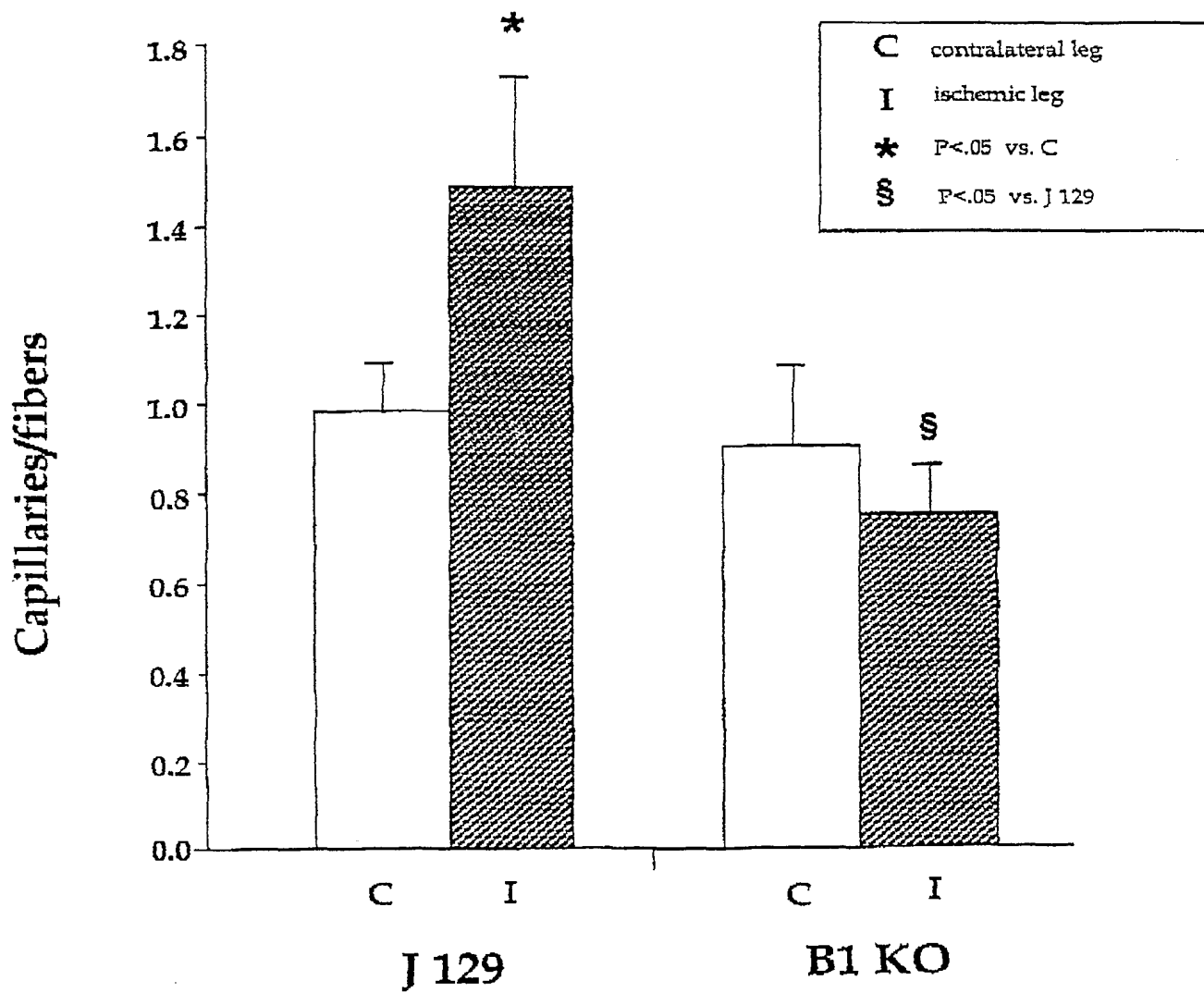


Abb. 3 B

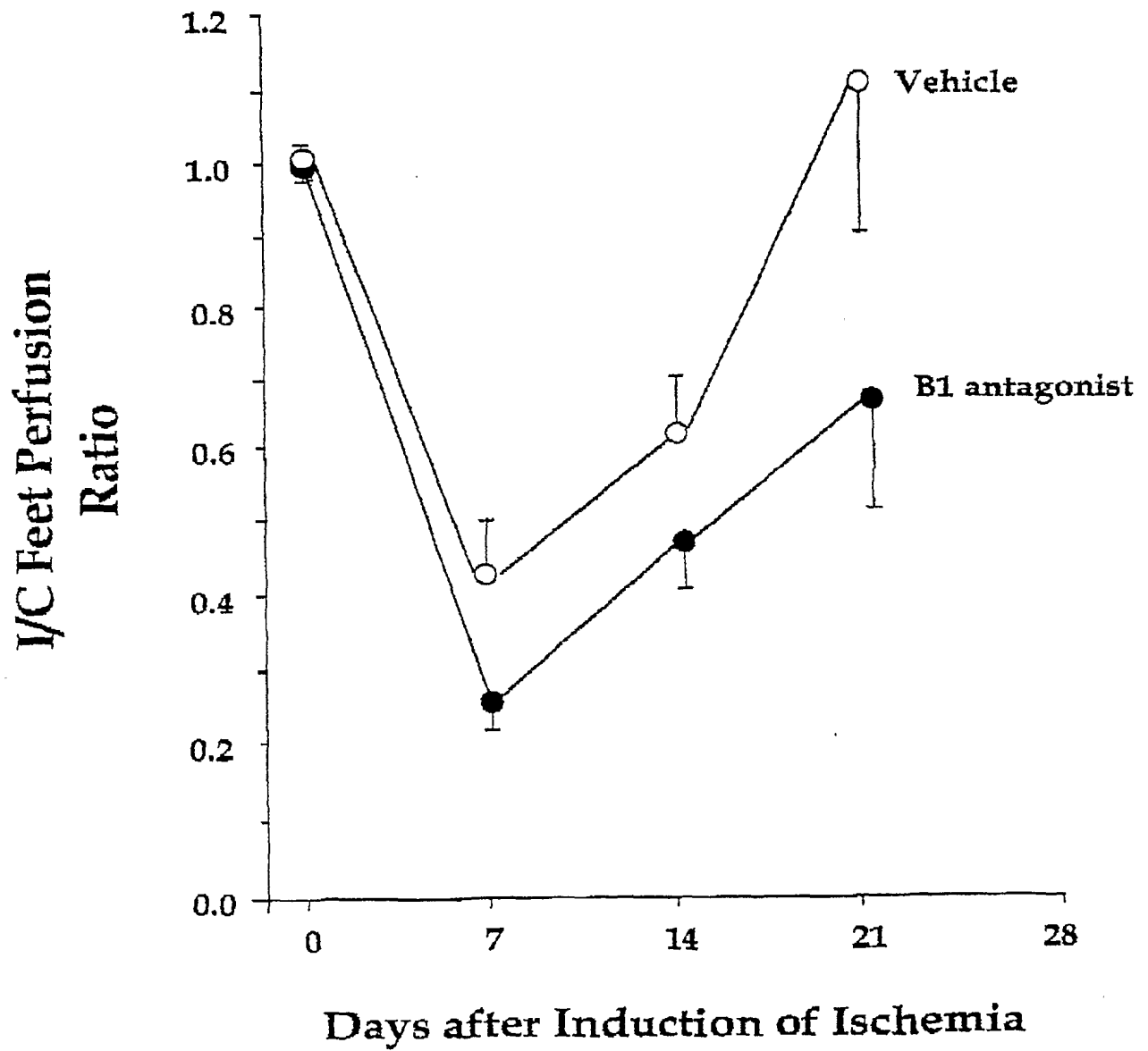


Abb. 4

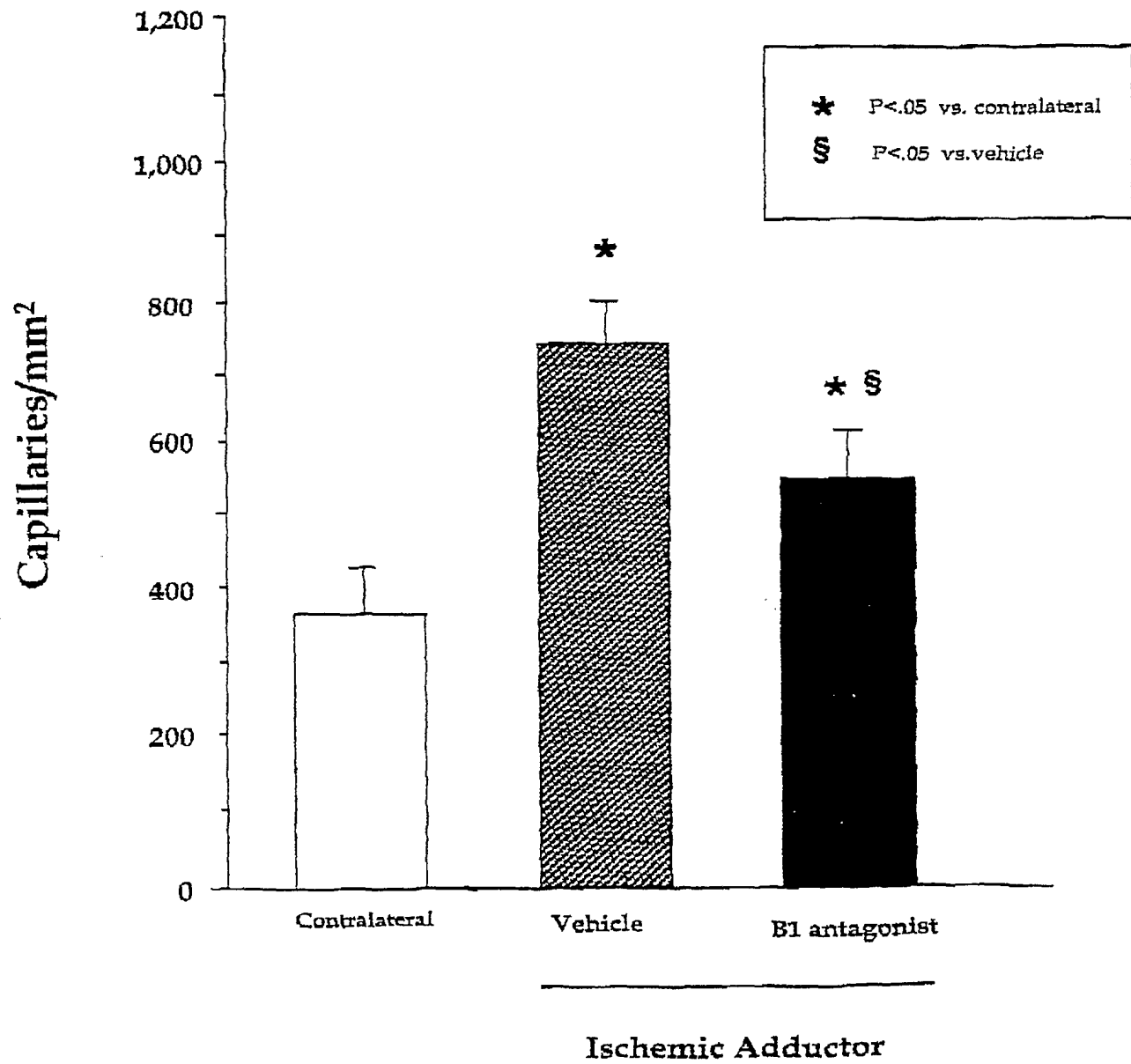


Abb. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/DE 01/03211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/55 A61K38/20 A61K31/40 A61K31/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 096 892 A (FOLKMAN MOSES J ET AL) 17 March 1992 (1992-03-17) Zusammenfassung	1-7
X	EP 0 114 589 A (HARVARD COLLEGE) 1 August 1984 (1984-08-01) claims 1,7	1-7
X	M.J.KAMINISKI ET AL.: "Protease-mediated enhancement of lymphocyte-induced angiogenesis in X-ray irradiated mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY, vol. 43, no. 2, 1983, pages 149-156, XP001027620 Zusammenfassung	1-7, 14-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2002

Date of mailing of the international search report

07/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thalmair, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte I Application No

PCT/DE 01/03211

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 563 389 A (ZHYRNOV OLEG PETROVICH) 6 October 1993 (1993-10-06) Zusammenfassung ---	14-19
X	DE-EN HU ET AL: "LEU8DES-ARG9-BRADYKININ INHIBITS THE ANGIOGENIC EFFECT OF BRADYKININ AND INTERLEUKIN-1 IN RATS" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 109, no. 1, 1 May 1993 (1993-05-01), pages 14-17, XP000612729 ISSN: 0007-1188 page 15, right-hand column page 17 ---	8-13, 25-27, 29-31
X	R. CHAHINE ET AL.: "Protective effects of bradykinin on the ischaemic heart: implication of the B1 receptor" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 108, no. 2, 1993, pages 318-322, XP001027606 Zusammenfassung ---	8-13,25, 26,29-31
X	EP 0 569 042 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 10 November 1993 (1993-11-10) the whole document ---	20-24
X	WO 99 22760 A (UNIV PENNSYLVANIA ;WISTAR INST (US); LEE WILLIAM M F (US); COUGHLI) 14 May 1999 (1999-05-14) claim 7 ---	20-24
X	EP 0 366 033 A (SQUIBB & SONS INC) 2 May 1990 (1990-05-02) claim 7 ---	25,27,28
X	EP 0 498 361 A (SCHERING CORP) 12 August 1992 (1992-08-12) the whole document -----	25,27,28

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

Continuation of field I.2

The relevant patent claims nos. 1, 2, 4-8, 10-14, 16-20, 22-25, 27-31 relate to a product which is characterised by a desirable characteristic or property, namely the influencing of the kinin B1 receptor.

The patent claims therefore cover all products etc. having the aforementioned characteristic or property, of which only a small portion are supported by the patent application in the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. Aside from this, the patent claims also lack clarity under the terms of PCT Article 6, in attempting to define the product by the result that is sought in each case. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful and complete search encompassing the entire scope of protection sought. The search therefore focussed on parts of the patent claims that seemed to be clear, supported or disclosed according to the aforementioned terms, namely the parts relating to the products which contain glucocorticoids, or the antagonist DALBK, or aprotinin, or MERGETPA, or cytokines such as interleukin-1 Beta, or agonists for the kinin B1 receptor such as des-Arg9-bradykinin and des-Arg9-kallidin, or captopril, thiorphan or omapatrilat.

The applicant is therefore advised that patent claims, or sections of patent claims relating to inventions for which no international search report was drafted, cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination of subject matter, for which no search has been conducted. This is also the case, irrespective of whether the claims are amended following receipt of the international search report (PCT Article 19) or during any PCT Chapter II procedure whereby the applicant submits new patent claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 01/03211

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5096892	A	17-03-1992	JP 2056437 A	26-02-1990
EP 0114589	A	01-08-1984	AT 29838 T	15-10-1987
			AU 555290 B2	18-09-1986
			AU 2258283 A	28-06-1984
			CA 1226816 A1	15-09-1987
			DE 3373782 D1	29-10-1987
			DK 584483 A	21-06-1984
			EP 0114589 A1	01-08-1984
			JP 1764904 C	11-06-1993
			JP 4055171 B	02-09-1992
			JP 59176213 A	05-10-1984
			US 4994443 A	19-02-1991
			US 5001116 A	19-03-1991
EP 0563389	A	06-10-1993	RU 2054180 C1	10-02-1996
			DE 69210802 D1	20-06-1996
			DE 69210802 T2	16-01-1997
			EP 0563389 A1	06-10-1993
			JP 6506474 T	21-07-1994
			US 5723439 A	03-03-1998
			AT 137958 T	15-06-1996
			AU 2517792 A	16-03-1993
			DK 563389 T3	30-09-1996
			JP 2774379 B2	09-07-1998
			WO 9303708 A1	04-03-1993
EP 0569042	A	10-11-1993	AU 595864 B2	12-04-1990
			AU 6993387 A	08-09-1988
			DE 3750432 D1	06-10-1994
			DE 3750432 T2	20-04-1995
			DE 3751593 D1	21-12-1995
			DE 3751593 T2	28-03-1996
			DK 51493 A	05-05-1993
			DK 127787 A	15-09-1987
			DK 127887 A	15-09-1987
			EP 0237967 A2	23-09-1987
			EP 0237073 A2	16-09-1987
			EP 0569042 A1	10-11-1993
			EP 0578278 A1	12-01-1994
			ES 2009215 A6	16-09-1989
			ES 2009216 A6	16-09-1989
			HK 1003115 A1	09-10-1998
			JP 2591615 B2	19-03-1997
			JP 63152398 A	24-06-1988
			JP 2572220 B2	16-01-1997
			JP 63164899 A	08-07-1988
			JP 10072365 A	17-03-1998
			JP 2608023 B2	07-05-1997
			JP 6172395 A	21-06-1994
			JP 9118633 A	06-05-1997
			JP 2711430 B2	10-02-1998
			JP 6220093 A	09-08-1994
			JP 6219964 A	09-08-1994
			JP 2753694 B2	20-05-1998
			JP 8225596 A	03-09-1996
			JP 2753695 B2	20-05-1998
			JP 8253422 A	01-10-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 01/03211

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0569042	A		KR 9500886 B1	03-02-1995
			US 5008374 A	16-04-1991
			US 6107465 A	22-08-2000
			US 5543140 A	06-08-1996
			US 5702698 A	30-12-1997
			US 5847098 A	08-12-1998
			US 5342614 A	30-08-1994
			US 5342615 A	30-08-1994
			US 5371204 A	06-12-1994
WO 9922760	A	14-05-1999	AU 1295699 A	24-05-1999
			EP 1030681 A1	30-08-2000
			JP 2001521906 T	13-11-2001
			WO 9922760 A1	14-05-1999
EP 0366033	A	02-05-1990	AU 630373 B2	29-10-1992
			AU 4281089 A	26-04-1990
			CA 2000469 A1	24-04-1990
			DK 524889 A	25-04-1990
			EP 0366033 A2	02-05-1990
			HU 53540 A2	28-11-1990
			JP 2243634 A	27-09-1990
			NZ 230808 A	28-04-1993
			PT 92073 A ,B	30-04-1990
			ZA 8908056 A	29-08-1990
EP 0498361	A	12-08-1992	AU 1256692 A	07-09-1992
			EP 0498361 A2	12-08-1992
			IE 920375 A1	12-08-1992
			WO 9213564 A1	20-08-1992

Internationales Aktenzeichen

PCT7DE 01/03211

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/55 A61K38/20 A61K31/40 A61K31/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHED AREAS

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 096 892 A (FOLKMAN MOSES J ET AL) 17. März 1992 (1992-03-17) Zusammenfassung ---	1-7
X	EP 0 114 589 A (HARVARD COLLEGE) 1. August 1984 (1984-08-01) Ansprüche 1,7 ---	1-7
X	M.J.KAMINISKI ET AL.: "Protease-mediated enhancement of lymphocyte-induced angiogenesis in X-ray irradiated mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY, Bd. 43, Nr. 2, 1983, Seiten 149-156, XP001027620 Zusammenfassung ---	1-7, 14-19
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist.

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

TY* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thalmair, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03211

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 563 389 A (ZHYRNOV OLEG PETROVICH) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) Zusammenfassung ---	14-19
X	DE-EN HU ET AL.: "LEU8DES-ARG9-BRADYKININ INHIBITS THE ANGIOGENIC EFFECT OF BRADYKININ AND INTERLEUKIN-1 IN RATS" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, Bd. 109, Nr. 1, 1. Mai 1993 (1993-05-01), Seiten 14-17, XP000612729 ISSN: 0007-1188 Seite 15, rechte Spalte Seite 17 ---	8-13, 25-27, 29-31
X	R. CHAHINE ET AL.: "Protective effects of bradykinin on the ischaemic heart: implication of the B1 receptor" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 108, Nr. 2, 1993, Seiten 318-322, XP001027606 Zusammenfassung ---	8-13,25, 26,29-31
X	EP 0 569 042 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 10. November 1993 (1993-11-10) das ganze Dokument ---	20-24
X	WO 99 22760 A (UNIV PENNSYLVANIA ;WISTAR INST (US); LEE WILLIAM M F (US); COUGHLI) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Anspruch 7 ---	20-24
X	EP 0 366 033 A (SQUIBB & SONS INC) 2. Mai 1990 (1990-05-02) Anspruch 7 ---	25,27,28
X	EP 0 498 361 A (SCHERING CORP) 12. August 1992 (1992-08-12) das ganze Dokument -----	25,27,28

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1,2,4-8,10-14,16-20,22-25,27-31 beziehen sich auf ein Produkt, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Beeinflussung des Kinin B1 Rezeptors.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte, die Glukokortikoide oder den Antagonisten DALBK oder Aprotinin oder MERGETPA oder Cytokine, wie Interleukin1beta, oder Agonisten für den Kinin B1 Rezeptor, wie des-Arg9-Bradykinin, und des-Arg9-Kallidin, oder Captopril oder Thiorphan oder Omapatrilat enthalten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03211

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5096892	A	17-03-1992 JP 2056437 A	26-02-1990
EP 0114589	A	01-08-1984 AT 29838 T	15-10-1987
		AU 555290 B2	18-09-1986
		AU 2258283 A	28-06-1984
		CA 1226816 A1	15-09-1987
		DE 3373782 D1	29-10-1987
		DK 584483 A	21-06-1984
		EP 0114589 A1	01-08-1984
		JP 1764904 C	11-06-1993
		JP 4055171 B	02-09-1992
		JP 59176213 A	05-10-1984
		US 4994443 A	19-02-1991
		US 5001116 A	19-03-1991
EP 0563389	A	06-10-1993 RU 2054180 C1	10-02-1996
		DE 69210802 D1	20-06-1996
		DE 69210802 T2	16-01-1997
		EP 0563389 A1	06-10-1993
		JP 6506474 T	21-07-1994
		US 5723439 A	03-03-1998
		AT 137958 T	15-06-1996
		AU 2517792 A	16-03-1993
		DK 563389 T3	30-09-1996
		JP 2774379 B2	09-07-1998
		WO 9303708 A1	04-03-1993
EP 0569042	A	10-11-1993 AU 595864 B2	12-04-1990
		AU 6993387 A	08-09-1988
		DE 3750432 D1	06-10-1994
		DE 3750432 T2	20-04-1995
		DE 3751593 D1	21-12-1995
		DE 3751593 T2	28-03-1996
		DK 51493 A	05-05-1993
		DK 127787 A	15-09-1987
		DK 127887 A	15-09-1987
		EP 0237967 A2	23-09-1987
		EP 0237073 A2	16-09-1987
		EP 0569042 A1	10-11-1993
		EP 0578278 A1	12-01-1994
		ES 2009215 A6	16-09-1989
		ES 2009216 A6	16-09-1989
		HK 1003115 A1	09-10-1998
		JP 2591615 B2	19-03-1997
		JP 63152398 A	24-06-1988
		JP 2572220 B2	16-01-1997
		JP 63164899 A	08-07-1988
		JP 10072365 A	17-03-1998
		JP 2608023 B2	07-05-1997
		JP 6172395 A	21-06-1994
		JP 9118633 A	06-05-1997
		JP 2711430 B2	10-02-1998
		JP 6220093 A	09-08-1994
		JP 6219964 A	09-08-1994
		JP 2753694 B2	20-05-1998
		JP 8225596 A	03-09-1996
		JP 2753695 B2	20-05-1998
		JP 8253422 A	01-10-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03211

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0569042	A	KR 9500886 B1	03-02-1995
		US 5008374 A	16-04-1991
		US 6107465 A	22-08-2000
		US 5543140 A	06-08-1996
		US 5702698 A	30-12-1997
		US 5847098 A	08-12-1998
		US 5342614 A	30-08-1994
		US 5342615 A	30-08-1994
		US 5371204 A	06-12-1994
WO 9922760	A 14-05-1999	AU 1295699 A	24-05-1999
		EP 1030681 A1	30-08-2000
		JP 2001521906 T	13-11-2001
		WO 9922760 A1	14-05-1999
EP 0366033	A 02-05-1990	AU 630373 B2	29-10-1992
		AU 4281089 A	26-04-1990
		CA 2000469 A1	24-04-1990
		DK 524889 A	25-04-1990
		EP 0366033 A2	02-05-1990
		HU 53540 A2	28-11-1990
		JP 2243634 A	27-09-1990
		NZ 230808 A	28-04-1993
		PT 92073 A ,B	30-04-1990
		ZA 8908056 A	29-08-1990
EP 0498361	A 12-08-1992	AU 1256692 A	07-09-1992
		EP 0498361 A2	12-08-1992
		IE 920375 A1	12-08-1992
		WO 9213564 A1	20-08-1992